2009年 4月改訂　（第5版）　滅菌済製品　　承認番号　20700BZY00005000
2007年 11月改訂　（第4版）　医療用品 04　整形用品

高度管理医療機器　ゼラチン使用吸収性局所止血材　(JMDN コード：35895300)

GRF グルー

再使用禁止　　保険区分：微繊維性コラーゲン

【警告】

硬化剤使用時は適量を十分に理解し過剰に使用しないこと。

・硬化剤が生体組織に直接触れると接触部位に壊死を起こすことがある。

・重合しない余剰のホルムアルデヒドは、遊離ホルマリンとなり組織を壊死させることがあり、これが遠隔期の接着部再解離や、仮性瘤、大動脈弁閉鎖不全等の原因となると考えられている。したがって、生体組織及び刺激伝導体には直接触れないようにすること。

適用後の糊が血管内（真腔内）に入らないようにすること。
[接触部位に壊死を起こすことがある。]

【禁忌・禁止】

・ブタゼラチンに過敏症がある患者、及びあると思われる患者には使用しないこと。
・包装に開封跡、破損、汚損、又はピンホール等の不備があり、滅菌状態その他、品質に問題があると思われる場合は使用しないこと。
・再使用、再滅菌をしないこと。（使用済みの接着剤と硬化剤は必ず破棄すること）
・血管を本製品のみで接合、吻合しないこと。（必ず縫合すること）
・本製品を大動脈心房領域で使用しないこと。（伝導組織に障害を与え、心ブロックを起こすことがある）
・本製品を心臓内部に使用しないこと。（肺動脈循環を経て呼吸不全を起こすことがある。）

【形状・構造及び原理等】

組成

本製品はアルミニウムチューブ入りの接着剤、ガラスバイアル入りの硬化剤、硬化剤用注射筒、硬化剤注入用カニューレからなるキットである。

名称	形状・組成	性状
接着剤	アルミニウムチューブ入り 15g（約 14mL） 精製ゼラチン 37.5% レゾルシン 12.5% 精製水 50.0%	比重約1.1の淡褐色ほぼ透明で粘稠の液体
硬化剤	褐色ガラスバイアル入り 1mL 18.5%ホルムアルデヒド水溶液 90% 25%グルタルアルデヒド水溶液 10%	無色透明な液体
硬化剤用注射筒	公称容量 1mL 1本 ポリエチレン製注入用カニューレ付き	

作動・動作原理

本製品は、ブタコラーゲンから得たゼラチンに、レゾルシンを加えてゼラチン中のカルボキシル基と結合させることにより加水分解を防止して高分子状態を維持する糊状の接着剤とし、これを部位に塗布後、ホルムアルデヒドとグルタルアルデヒドの混合溶液である硬化剤を加えてゼラチン中にこれらアルデヒドによる架橋を形成し、硬化・安定させて接着する。

【使用目的、効能又は効果】

解離性大動脈瘤の解離腔の閉鎖及び閉鎖に伴う大動脈切開縫合吻合部（人工血管を含む）等の止血・閉鎖のために使用する。

【操作方法又は使用方法等】

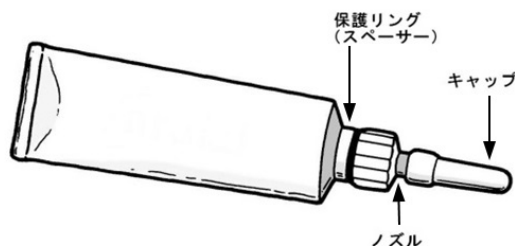
（使用環境）

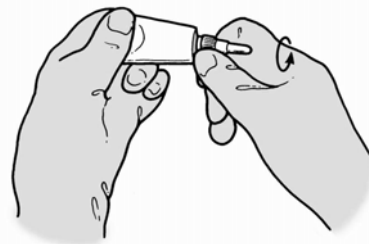
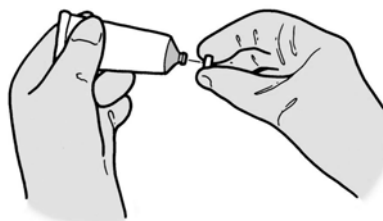
本製品は二重パックされ、エチレンオキサイドガス（EOG)滅菌されており、開封後は清潔領域で取り扱うこと。

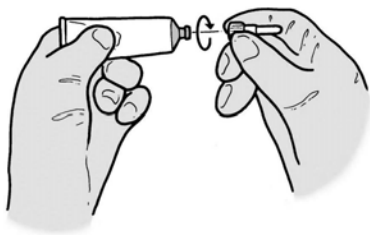
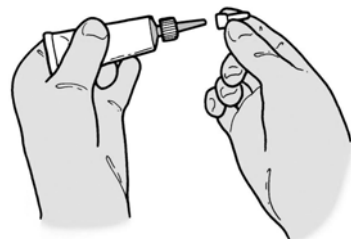
（術前の準備－加温）

(1) 使用前に接着剤容器（チューブ）を 40～45℃の滅菌温水中に入れて加温しておく。（接着剤は約 40℃で液状化して塗布しやすい状態になり、効果的に適用できるようになるため）

●温水温度は温度計で確認する。**加温の適温は約 40～45℃位であり、必要以上の高温に加熱しないこと。**

(2) 接着剤チューブは密封未開封であり、口金には保護リング（スペーサー）、ノズル、及びキャップが付いている。

（加温後の開封手順）

(3) ノズルをキャップごと反時計回りに回して取り外す。

(4) チューブ口金部の保護リング（スペーサー）を取り去る。

取扱説明書を必ずご参照ください。

(5) ノズルをキャップごと時計回りに回してチューブ口金部の根元まで締め込む。これによりノズル根元内部の突起によってチューブが開封される。

(6) 使用時はキャップを引いて取り外す。接着剤がノズル先端から注出できるようになる。

(7) 本製品を適用するまでに時間がある場合は、チューブを滅菌温水中で保温する。この時、ノズルの先端から水が入らないよう十分注意すること。
(8) 硬化剤容器（ガラスバイアル）のアルミニウムキャップとゴム栓を取り、硬化剤用注射筒に硬化剤注入用カニューレを付ける。**カニューレが外れないよう注射筒にしっかりと装着すること。**
(9) 使用する接着剤に対して、1/40～1/20 の量の硬化剤を計量しながら注射筒に吸い入れる。

（GRF グルーを用いた人工血管を用いた大動脈再建のための処理）

(1) 壊死組織は可能な限り除去する。壊死組織除去によって強度が確保できない血管の場合は、その部分を除去する。（解離部閉鎖後、人工血管に置換するものとする。壊死部を残存させたまま GRF グルーを用いて解離腔を充填した場合、術後の再解離の原因となる。）

（以下は、保存不可能と診断した上行大動脈の一部を切除した例をモデルとして説明する。）

(2) 大動脈解離部切除後、大動脈断端の再建術を開始する。
まず GRF グルーを解離部に注入する前に、近心側は、大動脈弁輪直上で、大動脈弁尖に平行に、大動脈口の上方で外膜から内膜を貫通させて一周連続縫合する。

(3) GRF グルー充填予定の解離腔内を乾いたガーゼ等で拭いて血液や水分を除く。（**水分や血液がある場合、硬化時間が延長し適切な接着効果を得ることができない。この場合、手術後の再解離や、塞栓形成等が生じることがある。**）
(4) **[解離部の縫合・接着剤の充填]**
解離腔を構成する 2 つの層（筒）の先端を合わせて連続縫合する。縫合は、2 つの筒の先端の部分で行う。縫合を進めながら、解離腔（2 つの筒の間）にゼラチンーレゾルシン（GR）を注入していく。GR の注入は、通常、5,6 回に分けて行う。
★接着剤は、偽腔内に隙間のできないように充填する。
＊解離腔内に空隙を残さないこと。（空隙は再解離の原因となる）
＊偽腔から溢出した接着剤は直ちに除去する。
＊血管腔側から見て、接着剤が血管腔側に露出している箇所があってはならない。（塞栓の原因となるため）
（偽腔に、内腔側へ溢出する経路がある場合は、縫合閉鎖する。）

(5) **[硬化剤の適用]**
・硬化剤（FG）滴下の前に、滴下する箇所以外の周囲の組織をガーゼやラップでカバーする。
・GR を注入するごとに、製品付属のシリンジに入れたホルマリンーグルタルアルデヒド混合液（FG）を、GR の上に 1,2 滴滴下していく。
・使用する接着剤の量が多い場合、GR を少量ずつ充填し、その都度、FG で硬化する。
（理由）混合する量が多いと十分に混合できない。
・FG の適切な使用量は GR 体積の 2.5%～5%であり、体積比では GR40～20 容に対して FG1 容となる。
・FG は、注入用カニューレ付きの注射筒で注入する。またこのとき、FG は 3～5mm の間隔になるように分けて、GR 中に注入するか、GR 直上から滴下する。
（重要な点は、いずれの場合でも、FG の量を確認しながら適用することである。）
◎生体組織に付着させずに FG を適用することが困難な例、あるいは、適用量を確認できない症例では、あらかじめ GR 中に FG を練和させて投与する。但し混合物は練和後直ちに重合を開始するので、3 分以内に GRF グルー充填処置を完了すること。
◎GR の比重は約 1.1 であり、15g 全量を使用した場合、FG の適量は 0.4～0.7mL 程度となる。また、FG の 1 滴は約 15μL であるので、臨床的には GR1mL あたり FG1～2 滴を注入すると良い。通例では、全周に GR を充填した場合でも、FG は数滴滴下することで十分な場合が多い。
◎FG の目的は、GR が溶解して局所から脱落することを防ぐためである。ゼラチン分子間に、数カ所の架橋結合が生じることで目的が達成されるので、FG はごく少量で十分である。過剰の FG 適用は、遊離ホルムアルデヒド発生の原因となる。
・FG は接着剤に対してのみ使用し、生体組織に触れてはならない。
・万一、FG が生体組織に触れた場合は、吸引を行いながら、多量の生理食塩水で洗い流す。

(6) **[混合]**
FG 添加後、直ちにカニューレ等で撹拌して混合する。
・FG は架橋反応によって硬化し、進行により白濁してくる。架橋反応は FG を添加するだけで開始するが、遊離ホルムアルデヒドの発生を出来る限り減少させ、均一に混合させるため、重合が進行する前に素早く混合操作を行う。
・混合が困難な例では、GR 中に FG を注入する。
・混合後通常 5 分以内に投与したグルーは接着力を生じ始める。
(7) **[縫合]**
GR の充填、FG 添加、混合の終わった部位は、解離腔の外側と内側の層の高さを揃えて、断端の縫合を進める。
(8) **[解離腔縫合の完了－圧迫把持]**
FG 投与後、約 5 分間本品を適用した組織の両側から軽く圧迫把持をする。この操作により溢出したグルーは除去する。
(9) **[洗浄]**
必要に応じ、吸引を行いながら、生理食塩水で適用部位を洗浄する。残渣等が血管内に入り込まないように注意する。
＊血管内に残渣が入り込むと塞栓の原因となる。
(10) **[遠心部断端の処置]**
遠心側断端の処置も近心側に準ずる。近心側同様に、GR を注入する前に GR 注入部位の遠心で、血管周囲一周を連続縫合する。
(11) 本品の使用は 1 回限りとし、残った接着剤、硬化剤はともに廃棄する。

取扱説明書を必ずご参照ください。

【使用上の注意】

重要な基本的注意

（使用の制限）

- 本製品の使用は医師のみに限ること。
- 使用期限（外箱ラベルに砂時計の記号とともに記載）を過ぎたものは使用しないこと。
- チューブ内のゼラチン－レゾルシン（GR)は、一度加熱したものは接着力が低下するので、再使用しないこと。
- GR を 50℃以上に加熱すると接着力が低下するので、加熱・保温温度は 40～45℃を遵守すること。
- GR は急加熱すると接着力が低下する。
- 一度凍結した GR は使用しないこと。
- 開封した GR を再使用しないこと。
- FG 添加後の GR の硬化時間は、製品の仕様に含めていない。
  (硬化時間は、製品ロットの違いや、GR と FG の比率、混合の程度、水分、温度等で異なる。）

（使用法に関する注意）

- 本製品は縫合、結紮等による接着・止血に代わるものでないことに留意すること。
- 接着剤や硬化剤が血管内（真腔内）に入らないように注意すること。
- 硬化剤は直接生体組織に触れないように注意すること。
- 本製品の成分の加工・改変、他の物質の添加は行わないこと。
- 本製品使用後に術野等に残留する血液を回収利用する場合は、接着剤が残存しないことを確認してから行うこと。

（使用時及び取扱い上の注意）

- 硬化剤が目に入った場合はすぐに多量の水で 15 分以上洗い流し、医師の手当てを受けること。
- 硬化剤が皮膚についた場合は多量の水又は微温湯で十分に洗い流し（石鹸を用いてよい）、医師の手当てをうけること。
- 本製品が鋼製小物類に付着した場合は速やかに温水に浸して洗浄すること。

【手術時における重要な注意事項】

- 当製品は壊死組織には接着しない。したがって、適用前に壊死組織は可能な限り除去すること。
- 本製品は（水分等で）濡れた表面には接着しない。したがって、適用前に可能な限り適用部位の水分を除去すること。
- 本製品の構成品である接着剤（ゼラチン）は、ブタコラーゲンから加工されたものである（線維の構成や長さに差異がある）ことや、滴下する硬化剤の比率により、硬化（架橋結合による）時間や硬化後の柔軟性は一定ではない。

（硬化剤滴下の目的は、接着剤の分子を互いに架橋させて接着剤の流動性と水溶性を減少させることであるため、滴下後の硬化時間や柔軟性は、本品の仕様に含めていない。）

- 本品の硬化剤を「接着剤重合」以外の目的で使用してはならない。
- ゼラチンと架橋反応しないホルムアルデヒドが残存した場合、遊離ホルムアルデヒドとなり、周囲組織を壊死させる可能性がある。このため、硬化剤滴下後は、十分、接着剤と混合すること。
- 硬化剤滴下後に遊離ホルムアルデヒドが残存するか否かは、臨床的には判断できない。したがって、術後の安全のため、この添付文書記載の範囲で可能な限り硬化剤の使用量を減らすこと。
- 硬化時（重合時）に微視的に変形を生じることがある。したがって、接着剤と硬化剤を混合した後、約 5 分間、本品を適用した組織の両側から圧迫把持をすること。

有害事象

重大な有害事象

GRF グルーを使用して冠状動脈再建後、冠状動脈入口部狭窄が著しく進行した症例の報告[12]がある。硬化剤使用量過多に関連して、使用部位の壊死様変化と大動脈弁閉鎖不全症が起きた症例の報告[13]がある。また大動脈解離部に対する大量の接着剤または過剰の硬化剤の使用がうかがわれる方法を用いて心ブロックが起きた症例[10]、呼吸不全が起きた症例[11]の報告がある。また遠隔期に中枢側吻合部のリーク、破裂、大動脈壁壊死の発生した事例において、前回の手術で GRF グルーを使用した症例につき、GRF グルーのホルムアルデヒドと壊死・再解離との関連を考察した報告[14]、また、GRF グルーにおいて、ホルムアルデヒドの有害作用は避けられるものであるとする報告[15][16]がある。

その他の有害事象

販売開始後 3 年間（平成 7 年 1 月 9 日～平成 10 年 1 月 8 日）の安全性に関する使用成績調査の結果、収集された 624 症例中、発熱 8 例(1.3%)、肝障害 1 例(0.16%)、ALP 上昇 1 例(0.16%)、気管支漏 1 例(0.16%)、細気管支漏 1 例(0.16%)、及び右前頭葉脳梗塞 1 例(0.16%)、合計 13 例の報告があった。ただし、本品との因果関係は確認されていない。

【臨床成績】

血管・実質臓器の切除後の縫合部位又は人工血管縫合部位の接着のため、すなわち心臓・血管手術に止血剤及び接着剤として使用し、その有用性（有効性及び安全性）の確認を行うことを目的として、平成 4 年 8 月 5 日から平成 5 年 6 月 26 日に国内心臓血管外科系の 2 施設を中心として 60 症例を対象に臨床試験を実施し、有用性が評価された。
評価の結果は以下のとおりであった。

極めて有用性あり	29 例	(48.3%)
有用性あり	24 例	(40.0%)
有用性は同等	5 例	(8.4%)
適用不可能	2 例	(3.3%)
全症例	60 例	(100.0%)

＊ただし、遠隔期の安全性は確認されていない。

対象疾患の内訳と有効性については次頁の表を参照。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法

乾燥した暗所で、10℃から 25℃位の間で保管すること。冷凍保管はしないこと。凍結したものは使用しないこと。

有効期間・使用の期限（耐用期間）

製造業者における滅菌後 2 年間で、使用期限は外箱ラベルに砂時計の記号とともに記載している。[自己認証（当社データ）による]

【包装】

1 セット、箱入り。アルミニウムチューブ入り接着剤、ガラスバイアル入り硬化剤、硬化剤用注射筒、硬化剤注入用カニューレからなるセットの二重包装品。エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌済み。

取扱説明書を必ずご参照ください。

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1) Bachet, J., Goudot, B. et al：Surgery of type A acute aortic dissection with Gelatin-Resorcin-formol biological glue：A twelve-year experience. J. Cardiovasc. Surg., 31(3):263-273, 1990.
2) 松田捷彦，田村暢成，岩倉　篤：新しい接着剤 GRF を用いた解離性大動脈瘤の Primary Anastomosis による１治験例．胸部外科 45(10):883-885, 1992.
3) 上田敏彦，四津良平，川田志明：新しい外科用接着剤－GRF 糊－の使用経験．医学と薬学 30(6):1526-1530, 1993.
4) 松田捷彦，伴　敏彦ほか：生体接着剤 GRF (Gelatin-Resorcin-Formalin)の臨床使用経験．基礎と臨床 27(16):6239-6249, 1993.
5) 上田敏彦，志水秀行ほか：GRF 糊を使用した急性 A 型大動脈解離の初期手術成績と近接予後．日胸外会誌 42(10):1904-1909, 1994.
6) Bachet, J. et al：Surgery for Acquired Heart Disease. Aortic dissection － Prevalence, cause, and results of late reoperations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 108(2): 1994.
7) Hirotani, T., Kameda, T. et al：Clinical Results of Surgery for Type A Acute Aortic Dissection Using Gelatin-Resorcin-Formaldehyde-Glutaraldehyde Glue. Ann. Thorac. Cardiovasc Surg.,3(6)395-399, 1997.
8) 森山由紀則，豊平　均ほか：急性 A 型大動脈解離症例の検討－GRF 糊の使用経験．日胸外会誌 45(5):682-686, 1997.
9) 内田敬二，近藤治郎ほか：大動脈基部高度解離症例での GRF グルー使用経験．日胸外会誌 45(7)：1024-1027，1997.

有害事象文献

10) Von Cappell, U. O., Chimuka, D. et al.: Aortic Dissection Repair with GRF Glue Complicated by Heart Block. Ann. Thorac. Surg. 59: 1995,
11) Trivedi, U. H., Black, J. J. M. et al: Adult respiratory distress, syndrome following closure of chronic ventricular septal defect: possible relationship to the use of intracardiac gelatin-resorcin-formaldehyde glue. Cardiovascular Surgery 3(3)349-350, 1995.
12) 木山　宏，大島永久ほか：GRF glue を使用した Carrel Patch 法 6 ヵ月後に右冠状動脈入口部狭窄が著しく進行した１例．胸部外科 51(2):102-105, 1998.
13) 金　一，大久保正ほか：急性大動脈解離術後の GRF 糊に起因したと思われる大動脈弁閉鎖不全症の１例．日心外会誌 29(6): 382-385, 2000.
14) John A. Bingley, et al: Late Complications of Tissue Glues in Aortic Surgery: Ann Thorac Surg 2000;69:1764-1768.
15) Hiroki Hata, et al: Late Complications of Gelatin-Resorcin-Formalin Glue in the Repair of Acute Type A Aortic Dissection; Ann Thorac Surg 2007;83:1621-7:
16) Mitsumasa Hata et al: Type A Acute Aortic Dissection: Immediate and Mid-Term Results of Emergency Aortic Replacement With the Aid of Gelatin Resorcin Formalin Glue: Ann Thorac Surg 2004; 78:853-7

文献請求先

日本ビー・エックス・アイ株式会社
〒150-0036 東京都渋谷区南平台町 13 番 10 号 BXI ビル
TEL：03-5728-7511
FAX：03-5728-7515

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

（製造販売業者）
日本ビー・エックス・アイ株式会社
〒150-0036 東京都渋谷区南平台町 13 番 10 号 BXI ビル
TEL：03-5728-7511
FAX：03-5728-7515
int@nippon-bxi.com

（外国製造業者）
ミクロバル社（Microval SA）　（製造国）フランス

【臨床試験における対象疾患の内訳と有効性】

疾患	適用部位・用途	症例数	著効	有効	やや有効	無効	適用不可
大動脈解離／解離性大動脈瘤	解離腔接着[注1)]	34	23	11			
	人工血管縫合部止血[注2)]	4	2	1	1		
真性胸部大動脈瘤	人工血管縫合部止血	2	1	1			
真性腹部大動脈瘤	人工血管縫合部止血	3	2	1			
弓部大動脈瘤食道破裂	食道穿通部被覆接着[注3)]	1				1	
大動脈弁疾患	大動脈切開縫合部止血	3	3				
冠静脈洞破裂	冠静脈洞損傷止血[注4)]	1				1	
虚血性心疾患	冠動脈バイパス吻合部止血	6	6				
陳旧性心筋梗塞	冠動脈バイパス吻合部止血	1	1				
急性心筋梗塞心室中隔穿孔	切開部縫合線止血	1	1				
大動脈弁閉鎖不全	大動脈切開創縫合部止血	2	2				
大動脈弁狭窄	大動脈切開創縫合部止血	1	1				
腎血管性高血圧	血管吻合部止血[注5)]	1	1				
合計		60	43	14	1	2	0

（注の解説は以下を参照）
注 1)　急性 22 例、慢性 12 例。
注 2)　4 例とも慢性大動脈解離。
注 3)　食道への破裂口を瘤壁で縫合閉鎖する際に、感染の拡大を予防する目的で、接着剤として使用。
注 4)　出血中の術野に使用。
注 5)　自家静脈による血行再建吻合部の止血。

取扱説明書を必ずご参照ください。